

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ,
С.И. РОГОВСКАЯ,
Т.Н. БЕБНЕВА,
Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА,
А.И. ГОЛУБЕНКО,
М.И. ЛЕБЕДЕВА,

Научный центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии
им. академика
В.И. Кулакова, Москва

Генферон в терапии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени

Вопросы необходимости деструктивного лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени (LSIL-low grade squamous intraepithelial lesions), ассоциированных с вирусом папилломы человека, дискутируются (5). Тактика в отношении LSIL, которые включают в себя субклинические формы папилломавирусной инфекции и CIN I, окончательно не определена. Это связано с тем, что после деструктивного лечения отмечается высокий процент рецидивов ввиду персистенции ВПЧ в тканях. Кроме того, в 30-50% случаев инфицирования наблюдается самопроизвольная регрессия (19).

Множественные исследования, проведенные у пациентов с папилломавирусной инфекцией, фиксируют достоверные изменения в иммунной системе на системном и локальном уровнях. Это заставляет искать возможные консервативные средства, ускоряющие регресс данной патологии (27). Данные клинических испытаний различных иммуномодулирующих средств противоречивы (7). Опубликованные результаты мета-анализа не позволяют однозначно судить о возможности использования дан-

ных средств (10). Большие надежды возлагаются на потенциал экзогенных интерферонов, которые могли бы повысить локальный иммунитет и снизить активность вируса (2). Интерес представляет отечественный препарат Генферон® в форме суппозитория, который успешно используется в лечении урогенитальных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии. Его основными компонентами являются интерферон человеческий рекомбинантный α-2, таурин и анестезин (1).

Принимая во внимание широкий спектр терапевтических эффектов данного препарата (иммуномодулирующее, противомикробное, противовирусное, репаративное, противовоспалительное, мембрано- и гепатопротекторное, антиоксидантное, нормализующее метаболические процессы действие), он представляется перспективным для лечения LSIL, ассоциированных с высокоонкогенными типами ВПЧ (1, 2).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение терапевтической эффективности и безопасности препарата Генферон® для лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с виру-

сами папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенного риска по данным цитологического исследования цервикальных мазков и кольпоскопии, а также оценка возможности элиминации ВПЧ по данным Digene-теста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вариант исследования – сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. Исследование было выполнено на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий в течение 2007 года.

Материал – 40 женщин репродуктивного возраста, инфицированных ВПЧ высокоонкогенного риска по данным Digene-теста, результаты цитологического исследования у которых свидетельствовали о наличии LSIL (в соответствии с классификационной системой Бетесда).

ВПЧ Digene-тест – единственный метод, одобренный FDA для цервикального скрининга и лицензированный Федеральной службой РФ по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, осуществлялся в лаборатории иммунологии Центра. Для проведения ПЦР-диагностики были использованы тест-системы, зарегистрированные в МЗ и СР РФ и/или получившие сертификаты производства ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Забор материала для проведения исследований производился в одно и то же время суток (утром).

Комбинация активных и вспомогательных веществ, входящих в состав Генферона, обеспечивает не только сохранение активности и физических свойств препарата, но также усиление и расширение спектра действия основных его компонентов.

Пап-тест – микроскопическое исследование соскоба клеток цервикального эпителия, взятого с помощью специальных щеток – эндобрашей и шпателей, проводился в лаборатории патоморфологии Центра.

Кольпоскопия проводилась при помощи кольпоскопа фирмы Leisegang (Германия), с использованием традиционных сосудистых тестов и увеличением $\times 7,5$, $\times 15$, $\times 30$.

Критериями включения в исследование были:

- возраст 18 – 50 лет, наличие интраэпителиального поражения шейки матки низкой степени (LSIL) по данным цитологического исследования цервикального мазка;
- наличие ВПЧ высокоонкогенного риска по данным Digene-теста; способность выполнять требования протокола;
- предоставление письменного информированного согласия.

Критериями исключения были:

- беременность;
- тяжелые нарушения функции сердца, легких, печени и почек в стадии декомпенсации; гиперчувствительность к интерферону или другим компонентам препарата, которая устанавливалась по данным анамнеза или в момент первого введения препарата;
- прием противовирусных или иммуномодулирующих препаратов в течение трех предшествующих месяцев;
- наличие более тяжелой патологии шейки матки;
- подтвержденная ВИЧ-инфекция;
- наличие психоневрологических заболеваний.

До начала исследования было получено одобрения Федеральной службы РФ по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, национального и локального этических комитетов.

Проводилось скрининговое обследование амбулаторно наблюдаемых женщин, включающее Пап-тест. В случае выявления признаков LSIL (выявление койлоцитоза, многоядерности клеток, дискератоцитоза, дискариоза и т.п.), женщину знакомили с усло-

виями проведения исследования (скрининг-визит). При ее согласии участвовать в исследовании и выполнять его условия подписывался бланк «Информированного согласия», одобренного регуляторными органами, и проводилось взятие материала для выявления вируса папилломы человека (ВПЧ) методом Digene. В случае выявления ВПЧ высокого онкогенного риска по данным Digene-теста и соответствия другим критериям включения, пациентка включалась в исследование. Всем испытуемым проводились: кольпоскопия, бактериоскопический анализ вагинального мазка, ПЦР-диагностика вируса простого герпеса I и II типов (ВПГ 1+2), цитомегаловируса (ЦМВ) и *Chlamydia trachomatis* в соскобе эпителия цервикального канала и шейки матки (визит 1).

По результатам проводимой рандомизации (выбор одной из двух серий суппозиториев методом случайных чисел), включенным в исследование пациенткам назначались исследуемый препарат или плацебо. Введение суппозиториев Генферон®, содержащих 500000 МЕ интерферона α -2, или внешне неотличимых от них суппозиториев-плацебо, не содержащих ИФН- α и таурин, осуществлялось интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим назначением 1 раз в сутки через день в течение трех месяцев. Кодировка суппозиториев осуществлялась в ФГУН ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

На протяжении всего исследования женщины использовали барьерные методы контрацепции и вели дневник, в котором отмечались побочные эффекты терапии, их выраженность и продолжительность.

Через три месяца (визит 2) после первого введения суппозиториев проводились: Пап-тест, кольпоскопия, Digene-тест на ВПЧ высокого онкогенного риска, бактериоскопический анализ вагинального мазка, осуществлялась ПЦР-диагностика на другие инфекции в соскобе эпителия цервикального канала.

Через 6 месяцев (визит 3) женщинам, включенным в исследование,

проводились: Пап-тест, Digene-тест и кольпоскопия, проверялись дневники, где были записаны все препараты, которые пациентки принимали на протяжении исследования с момента подписания информированного согласия до заключительного визита. Оценивались локальные и системные эффекты, которые могли бы быть связаны с использованием препарата. Переносимость и безопасность препарата оценивались по частоте и выраженности нежелательных явлений.

Клинические исследования доказали, что препараты интерферона не только дают интерферонозамещающий эффект, но и стимулируют синтез эндогенного интерферона альфа и гамма типов. Именно поэтому они все интенсивнее внедряются в практику здравоохранения не только в нашей стране, но и за рубежом.

Возможность досрочного выбывания из исследования была предусмотрена на любом этапе клинических испытаний – как по инициативе пациентки, так и по инициативе исследователя. Причины выбывания указывались в истории болезни и индивидуальной регистрационной карте (ИРК). В случае проведения хирургического лечения плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки, а также применения противовирусных препаратов в процессе исследования, пациентка исключалась из исследования.

ИРК пациенток заполнялась на основании опроса и осмотра, данных клинического обследования и лабораторных исследований. По завершении исследования формировались два массива данных, которые подвергались анализу.

Критериями эффективности применения препарата являлись:

- регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки по данным Пап-теста и кольпоскопии;



Таблица 1. Основные характеристики сравниваемых групп

	I группа (n=23)		II группа (n=17)		P>0,05
	abc	%	abc	%	
Нарушения менструального цикла	3	13,0	2	11,8	*
Дисменорея	4	17,4	4	23,5	*
Количество половых партнеров более 3	6	26,1	5	29,4	*
Инфекции в анамнезе: хламидиоз, бактериальный вагиноз, уреамикоплазмоз, неспецифический вагинит, кандидоз, генитальный герпес	7	30,4	6	35,3	*
Папилломавирусная инфекция в анамнезе (остроконечные кондиломы и др.)	6	26,1	7	41,2	*
Хронические воспалительные процессы: сальпингоофорит, эндометрит, вагинит	8	34,8	7	41,2	*
Хронические соматические заболевания	2	8,7	2	11,8	*
Миома матки, эндометриоз, бесплодие, невынашивание беременности	3	13,0	3	17,6	*
Лечение патологии шейки матки в анамнезе, папилломавирусная инфекция шейки матки	5	21,7	4	23,5	*

Таблица 2. Данные кольпоскопии в сравниваемых группах в динамике

Кольпоскопические признаки	Группа I (n=23)		Группа II (n=17)		Достоверность
	abc	%	abc	%	
Норма при скрининге	4	17,4	7	41,2	P<0,05
Норма через 3 месяца	7	30,4	9	52,9	P>0,05
Норма через 6 месяцев	10	47,6	11	73,3	P>0,05
Улучшение в процессе лечения	6	28,6	4	26,7	P>0,05

• достижение отрицательного результата Digene-теста на ВПЧ высокого онкогенного риска.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Показатели, полученные у обследованных пациенток, обрабатывали методами вариационной статистики – использовались описательная статистика и непараметрический анализ данных (Mann-Whitney U Test, Kolmogorov-Smirnov Test). Для статистического анализа частотных показателей использовался метод углового преобразования Фишера (вычисление ФИ* критерия) (30). Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 40 женщин с LSIL по данным цитологического исследования и положительным Digene-тестом на ВПЧ высокоонкогенного риска, которые случайным образом были разделены на две группы: I группа (23 человека) получала Генферон®, II группа (17 человек) – плацебо.

Из 40 женщин, принимавших участие в исследовании, завершили исследование 36, из них – 21, по-

лучавших Генферон®, и 15, получавших плацебо. Три пациентки выбыли из исследования по собственной инициативе (не пришли на заключительный визит), у одной пациентки дисплазия эпителия шейки матки прогрессировала, что потребовало применения непредусмотренного протоколом терапевтического воздействия.

Статистически значимых различий по основным характеристикам пациенток, рандомизированных на две группы, найдено не было. Возраст пациенток I группы колебался от 18 до 49 лет и составил 28,7±8,2 лет, II группы – от 21 до 46 лет и составил 30,4±9,0 лет (в виде среднее ± стандартное отклонение). Непараметрический анализ данных (Mann-Whitney U-Test, Kolmogorov-Smirnov Test) не обнаружил различий в возрасте пациенток I и II групп (P > 0,05).

Основные исходные характеристики групп пациенток представлены в таблице 1.

У 9 из 40 испытуемых (у 5 женщин I группы и у 4 женщин II группы) в анамнезе зарегистрирована патология шейки матки (ШМ), по поводу которой они получали лечение. Предшествующая терапия шейки

матки пациенток с LSIL включала: Ваготил – у 1 женщины, мазевые аппликации – у 2, криотерапия – у 3, лазеротерапия – у 1, диатермоэлектродкоагуляция – у 1, другие методы – у 1 пациентки.

Кольпоскопическая картина поражений шейки матки при LSIL характеризовалась наличием патологической зоны трансформации в 29 случаях из 40 (72%). Норма выявлена у 4 из 23 женщин I группы (17,4%) и у 7 из 17 женщин II группы (41,2%).

Обращала на себя внимание высокая специфичность признака ацетобелый эпителий (АБЭ) вне и в пределах зоны трансформации шейки матки (ЗТ ШМ) (отмечен у 24 из 40 женщин – 60%). Обнаруживались также йоднегативная и йодпозитивная мозаика, пунктация, гиперкератоз, йоднегативные участки. В двух случаях, наряду с плоскими поражениями, кольпоскопически были выявлены небольшие остроконечные кондиломы. Сильно выраженные аномальные признаки были у 7 из 23 и у 6 из 17 пациенток групп I и II, соответственно (отмечался густой АБЭ и высокоатипическая ЗТ ШМ). У остальных пациенток кольпоскопическая картина носила характер низкой атипии или нормы, т. е. процесс, по-видимому, был локализован внутри цервикального канала. Таким образом, кольпоскопическая картина пришла в норму через три месяца наблюдения у 3 и 2 женщин I и II групп, соответственно (13,0% и 11,8%), и у 6 и 4 женщин (28,6% и 26,7%) соответственно через 6 месяцев (P > 0,05). Таким



генферон®

*№1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций*

- Уникальный состав:
- **Интерферон альфа-2**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие
 - **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие
 - **Анестезин**
устранение боли,
зуда, чувства жжения



Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.:(495) 992 82 99

■ www.genferon.ru

 **Биокаг**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Таблица 3. Результаты исходного цитологического исследования при наличии LSIL шейки матки

Признаки	Пациентки с LSIL шейки матки (n=40)	
	абс	%
Койлоциты	34	85
Дискератоциты	21	52,5
Дискариоциты	12	30
Дистрофически измененные клетки, в т.ч. псевдодискариоз	12	30
Нейтрофильные лейкоциты	15	37,5
Лимфоциты	9	22,5
Плазматические клетки	9	22,5
Базальные/парабазальные клетки	7	17,5
2-х и многоядерные клетки	11	27,5
Голые ядра	6	15

образом, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ШМ проводили всем женщинам обеих групп (n=40) трижды с перерывом в 3 месяца. Материал был представлен соскобом клеток с экзоцервикса и эндоцервикса, взятых с помощью шпателя и щетки-эндобраша, который наносили на предметное стекло. Выявлялись койлоциты, дискератоциты, дискариоциты, дистрофически измененные клетки, псевдодискариоз, нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, базальные/парабазальные клетки, двухядерные клетки, голые ядра (таблица 3).

Основным цитологическим признаком LSIL считается: наличие клеток с койлоцитозом, которые были обнаружены в мазках с ШМ у 34 из 40 женщин (85%); клеток с дискератоцитозом (обнаружены у 21 из 40 женщин – 52,5%), клеток с дискариозом (у 12 из 40 женщин – 30%); клеток с многоядерностью (у 6 из 40 женщин – 15%).

В зависимости от локализации материала мазка и наличия эктопии с ЗТ, в мазки также попадали неизменные клетки многослойного плоского эпителия, метапластические клетки, базальные/парабазальные клетки и клетки цилиндрического эпителия, клетки, свидетельствующие о хроническом воспалении.

Полученные результаты представлены в виде 4 основных групп,

согласно классификации Бетесда: LSIL, HSIL, ASCUS, норма (таблица 4).

Digene-тест на выявление 13 онкогенных типов ВПЧ в клинически значимой концентрации был положительным у всех 40 женщин в начале исследования.

Данные цитологического, кольпоскопического исследования и Digene-теста на ВПЧ у женщин с LSIL шейки матки в динамике наблюдения (n=40) представлены в таблице 4.

Через 3 месяца после начала терапии у 9 из 23 пациенток (39,1%), получавших Генферон®, был достигнут отрицательный результат Digene-теста (менее 0,8 ЕД), через 6 месяцев отрицательный результат Digene-теста был достигнут у 15 пациенток из 22 (68,2%). В группе пациенток, получавших плацебо, отрицательный результат Digene-теста через 3 месяца был достигнут у 2 из 17 пациенток (11,8%), через 6 месяцев – у 4 пациенток из 15 (26,7%). У 4 из 17 наблюдалось увеличение содержания ВПЧ по данным количественного теста.

Проведение Пап-теста через 3 месяца после начала лечения выявило регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки у 13 из 23 пациенток, получавших Генферон® (56,5%), через 6 месяцев – у 18 пациенток из 22 (81,8%). При этом регресс ВПЧ-ассоциированных

Таблица 4. Результаты цитологического, кольпоскопического исследования и Digene-теста на ВПЧ в динамике наблюдения у пациенток двух групп

Группа	I группа (Генферон®) (n=23)		II группа (плацебо) (n= 17)		Уровень достоверности		
	Абс. число	%	Абс. число	%			
Через 3 месяца	Тест						
	Digene-тест на ВПЧ отрицательный		9	39,1	2	11,8	P < 0,05
	Цитологическое исследование	норма	7	30,4	4	23,5	P > 0,05
		ASCUS	6	26,1	2	11,8	P > 0,05
		LSIL	10	43,5	11	64,7	P > 0,05
HSIL	0	0	0	0	–		
Кольпоскопически – возврат к норме		3	13,0	2	11,8	P > 0,05	
Через 6 месяцев	Тест						
	Digene-тест на ВПЧ отрицательный		15	68,2	4	26,7	P < 0,01
	Цитологическое исследование	норма	13	59,1	5	33,3	P < 0,05
		ASCUS	6	27,3	1	6,7	P < 0,05
		LSIL	2	9,1	9	60,0	P < 0,001
HSIL	1	4,6	0	0	–		
Кольпоскопически – возврат к норме		6	27,3	5	33,3	P > 0,05	

изменений шейки матки у пациенток, получавших плацебо, через 3 месяца наблюдался только у 6 пациенток из 17 (35,3%), через 6 месяцев – у 6 из 15 (40%). У одной женщины I группы через 6 месяцев наблюдения было выявлено прогрессирование процесса в более высокую стадию (HSIL), по поводу чего ей была проведена эксцизия и диагноз CIN II был подтвержден гистологически.

Как видно из таблицы 4, в результате проведения кольпоскопии у трех пациенток из 23 (13,0%), получавших Генферон®, выявлен регресс патологических изменений эпителия шейки матки через 3 месяца и у 6 из 21 (28,6%) – через 6 месяцев. У пациенток, получавших плацебо, через три месяца регресс патологических изменений отмечен у 2 пациенток из 17 (11,8%), через 6 месяцев – у 4 из 15 (26,5%).

У 3 из 23 (13,0%) пациенток, получавших Генферон®, проведенная в начале исследования бактериоскопия вагинального мазка выявила II-III степень чистоты влагалища. У всех пациенток бактериоскопическая картина нормализовалась к 3 месяцу исследования без дополнительной терапии. У 1 пациентки данной группы было выявлено присутствие грибов *Candida albicans* без клинических проявлений, которые через 3 месяца приема препарата отсутствовали. У 1 пациентки при нормальной картине бактериоскопии вагинального мазка в начале исследования было обнаружено повышенное содержание лейкоцитов через 3 месяца наблюдения. Достоверной разницы с группой плацебо по данным показателям не отмечено.

ПЦР-диагностика выявила наличие у 1 пациентки первой группы вирусов простого герпеса (ВПГ) I и II типов в начале исследования и их отсутствие через 3 месяца. У 1 пациентки с отрицательным тестом на ВПГ в начале исследования, через 3 месяца был обнаружен ВПГ I типа. Проведение ПЦР в начале исследования выявило наличие ВПГ I типа и цитомегаловируса (ЦМВ) у 1 из 17 пациенток, получавших плацебо, через 3 месяца у этой пациентки

был выявлен только ВПГ I типа. Кроме того, у одной пациентки II группы через 3 месяца был выявлен ВПГ I типа, не обнаруженный в начале исследования. Таким образом, достоверной разницы между группами по указанным параметрам обнаружено не было. Нежелательные явления наблюдались как у пациенток, получавших Генферон®, так и у пациенток, получавших плацебо. Эти нежелательные явления классифицировались как легкие, носили преходящий характер, не требовали медикаментозной коррекции и не привели к выбыванию пациенток из исследования. Серьезных побочных эффектов не было отмечено ни в одной из групп. У одной женщины первой группы были гриппоподобные симптомы, по одной пациентке из каждой группы жаловались на кратковременный зуд вульвы.

Таким образом, вагинальное применение препарата Генферон® в дозе 500000 МЕ по указанной выше схеме безопасно. Эффективность лечения по двум основным критериям (регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки и отрицательный результат Digene-теста) была достоверно выше у пациенток, использовавших Генферон® в сравнении с группой пациенток, получавших плацебо.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

К сожалению, специфических лекарственных средств, полностью элиминирующих ВПЧ, на сегодняшний день не создано. Однако при изучении состояния иммунной системы у женщин, страдающих ПВИ и другими урогенитальными инфекциями, были выявлены нарушения различных ее звеньев на локальном и системном уровне. В частности, было показано присутствие ингибиторов синтеза интерферона альфа и гамма типов. Это свидетельствует о целесообразности поиска средств иммунокоррекции, способствующих нормализации нарушенных при ПВИ звеньев иммунной системы (2). Так, в литературе широко представлен опыт применения при ПВИ Цидофовира,

Имиквимода, индол-3-карбинола, а также препаратов интерферона для местного и системного применения (21).

Клинические исследования доказали, что препараты интерферона не только дают интерферозамещающий эффект, но и стимулируют синтез эндогенного интерферона альфа и гамма типов (23). Именно поэтому они все интенсивнее внедряются в практику здравоохранения не только в нашей стране, но и за рубежом. Клиническая эффективность препаратов интерферона показана при ВПЧ-ассоциированной патологии конъюнктивы глаза, респираторном папилломатозе, экзофитных кондиломах, плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки и т.п. (2). Однако данные об

По данным цитологического исследования, применение препарата Генферон® способствует регрессу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени до нормы через 6 месяцев наблюдения в 59,1% случаев по сравнению с 33,3% в группе плацебо. Более того, Генферон® способствует элиминации высокоонкогенных типов ВПЧ при LSIL в 68,2% случаев по сравнению с 26,7% в группе плацебо.

эффективности системного применения препаратов интерферона остаются противоречивыми (7). Кроме того, системное применение препаратов интерферона ограничивается их высокой стоимостью и значительными побочными эффектами (17). Принимая во внимание тот факт, что ВПЧ является эпителиотропным вирусом, предпринимаются попытки использования лекарственных форм интерферонов для местного применения (24, 25).

Препараты для местного применения (мази, суппозитории, капли и т.д.) являются более эффективными при ряде форм ПВИ. Они способны обеспечить более высокие концентрации действующего вещества не-



посредственно в очаге поражения при отсутствии побочных эффектов (7). Особый интерес представляют суппозиторные формы, показавшие эффективность при лечении целого ряда урогенитальных инфекций (7).

В нашем исследовании мы изучили терапевтическую эффективность и безопасность суппозитория Генферон® для лечения LSIL, ассоциированных с ВПЧ высокоонкогенного риска.

Основными компонентами препарата Генферон® являются интерферон человеческого рекомбинантный α -2 типа, таурин и анестезин, комбинация которых обеспечивает усиление и расширение спектра действия препарата (1). Таурин широко применяется при целом ряде заболеваний и способствует нормализации метаболических процессов, обладает регенерирующими, репаративными, антиоксидантными, мембрано- и гепатопротекторными свойствами (26). Анестезин – местноанестезирующее вещество, наличие которого существенно повышает качество жизни пациентов, поскольку ПВИ нередко сопровождается локальным дискомфортом.

Несмотря на то что для местного применения препаратов интерферона не характерно наличие побочных эффектов, в отличие от системного применения (9), в данном исследовании важно было определить переносимость Генферона®, поскольку по рекомендуемой нами схеме он должен применяться длительно – на протяжении 3 месяцев. Показано, что нежелательные явления в данном исследовании были минимальными, они наблюдались как у пациенток, получавших Генферон®, так и у получавших плацебо. Они классифицировались как легкие, носили преходящий характер, не требовали медикаментозной коррекции и не привели к выбыванию пациенток из ис-

следования. Серьезных побочных эффектов не было отмечено ни в одной из групп. У одной женщины первой группы были гриппоподобные симптомы, по одной пациентке из первой и второй групп жаловались на кратковременный зуд вульвы. Выявленная нами чрезвычайно низкая частота побочных эффектов Генферона® согласуется с данными других авторов (1) и объясняется, по-видимому, низкими концентрациями действующих веществ в системном кровотоке.

Основными критериями оценки эффективности исследуемого препарата были данные Пап-теста и Digene-теста на ВПЧ. Данные кольпоскопии, учитывая недостаточную специфичность этого метода (40-60%), учитывались, но не использовались в качестве основного критерия эффективности терапии.

Мы показали, что интравагинальное использование суппозитория Генферон® привело к регрессии LSIL, по результатам Пап-теста до нормы в 61,9% случаев в группе лечения по сравнению с 33,3% в группе плацебо ($P < 0,05$), а элиминация ВПЧ произошла в 71,4% и 26,7% случаев, соответственно ($P < 0,05$). Через 6 месяцев наблюдения у одной из пациенток, получавших Генферон®, было отмечено ухудшение цитологической картины при наличии высокоатипичного эпителия в начале исследования. Кольпоскопическая картина при этом не ухудшилась в процессе наблюдения. Это позволяет предположить, что в данном случае атипичные клетки не попали в мазок при скрининге пациентки (как известно, чувствительность цитологического метода не составляет 100%).

Сопоставимый с нашими данными результат получили Bornstein J. и соавт. при внутрикандиломном введении ИФН-бета в экзофитные кондиломы – через 3 месяца наблюдения эффективность составила 73% в группе лечения и 33% – в

группе плацебо (28). В исследовании эффективности интраэпителиального введения ИФН при CIN, клинический ответ был получен у 64% пациентов (31). Введение ИФН- α в виде геля приводило к излечению кондилом влагалища у 73% пациентов против 10% – в группе плацебо (29), а интрацервикальное введение ИФН- γ при CIN I-II приводило к полной регрессии патологических изменений в 53% случаев, к частичной – у 23,5% больных (32). Аналогичные данные представлены в работе Iljazović E. и соавт., которые наряду с интравагинальным введением ИФН применяли Aloe vera. Эти авторы отметили регресс ВПЧ-инфекции гениталий через 3 месяца у 71% пациенток, через 6 месяцев – у 100% (12). Имеется и ряд других работ, с которыми согласуются полученные нами в данной работе результаты.

Вместе с тем, в недавно опубликованной экспериментальной работе Herdman M.T. с соавторами показали, что воздействие ИФН- β на инфицированные ВПЧ 16-го типа цервикальные кератиноциты ускоряет переход ВПЧ из эписомальной формы в интегрированную, что можно считать признаком прогрессирования процесса (13). Однако результаты эксперимента на культуре клеток сложно экстраполировать на клиническую ситуацию.

Мета-анализ результатов клинических исследований, посвященных лечению субклинических форм ПВИ, не позволяет утверждать о целесообразности того или иного терапевтического воздействия в данной группе пациентов, поскольку многие из анализируемых клинических испытаний не отвечают требованиям доказательной медицины (ослепление, плацебо-контроль) (19).

Важность нашего исследования заключается в том, что на сегодняшний день тактика в отношении плоскоэпителиальных поражений низкой степени (LSIL), которые включают в себя субклинические формы папилломавирусной инфекции и CIN I, окончательно не определена. В большинстве опубликованных в последние годы

Клиническая эффективность препаратов интерферона показана при ВПЧ-ассоциированной патологии конъюнктивы глаза, респираторном папилломатозе, экзофитных кондиломах, плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки и т.п.

национальных руководств женщинам с LSIL не рекомендуется проводить деструктивное лечение, особенно – молодым и планирующим роды женщинам (33). Именно поэтому, особое значение имеет потенциал экзогенных интерферонов, которые нормализуют показатели локального иммунитета, снижают интенсивность размножения вируса и избавляют женщину от ненужного деструктивного лечения и лишних тревог.

Недостатком нашего исследования представляется невысокая статистическая мощность ввиду небольшой выборки, однако в целом вариант и способ выполнения

работы соответствует всем основным требованиям доказательной медицины. Это позволило получить новые достоверные данные, доказывающие целесообразность использования консервативной терапии при LSIL.

Выводы

Препарат Генферон® безопасен и хорошо переносится при лечении в дозе 500000 МЕ интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим назначением 1 раз в сутки через день в течение 3 месяцев.

По данным цитологического исследования, применение препара-

та Генферон® способствует регрессу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени до нормы через 6 месяцев наблюдения в 59,1% случаев по сравнению с 33,3% в группе плацебо. Более того, Генферон® способствует элиминации высокоонкогенных типов ВПЧ при LSIL в 68,2% случаев по сравнению с 26,7% в группе плацебо. Таким образом, Генферон® эффективен для лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенного риска. 

Список литературы:

1. Доброхотова Ю.Э., Ясин С.В., Кареева Н.В. Применение суппозитория Генферон у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. АГ-инфо. Информ. Журнал по акушерству и гинекологии, 3, 2006.
2. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Левченко Г.М., Гурич В.Е. Патогенетическое обоснование комплексного лечения папилломавирусной инфекции шейки матки // Журн. акуш. и женских болезней. – Спец. выпуск. – 1998. – с. 53.
3. Профилактика рака шейки матки. Руководство. Медпресс: Москва, 2006.
4. Роговская С.И., Жданов А.В., Логинова Л.С., Файзуллин Л.З., Прилепская В.Н., Сухих Г.Т. Состояние системы интерферонов у женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий при использовании иммуномодулирующей терапии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – т.131, N 11, с. 538-542.
5. HPV treatment guidelines. www.cdc.gov/std/treatment16-2002.
6. Steben M., Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. Gynecol Oncol. 2007 Nov; 107 (2 Suppl):S2-5. Review.
7. Kanodia S., Da Silva D.M., Kast W.M. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions. Int J Cancer. 2008, Jan 15; 122 (2): 247-59.
8. Seresini S., Origoni M., Lillo F., Caputo L., Paganoni A.M., Vantini S., Longhi R., Taccagni G., Ferrari A., Doglioni C., Secchi P., Protti M.P. IFN-gamma produced by human papilloma virus-18 E6-specific CD4+ T cells predicts the clinical outcome after surgery in patients with high-grade cervical lesions. J Immunol. 2007, Nov 15; 179 (10): 7176-83.
9. Visser J., Nijman H.W., Hoogenboom B.N., Jager P., van Baarle D., Schuurin E., Abdulahad W., Miedema F., van der Zee A.G., Daemen T. Frequencies and role of regulatory T cells in patients with (pre)malignant cervical neoplasia. Clin Exp Immunol. 2007 Nov; 150 (2): 199-209.
10. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection/ Gynecologic oncology/ Vol 107, N 2, supp 11, nov. 2007, p.s. 14-19.
11. Behbahani H., Walther-Jallow L., Klareskog E., Baum L., French A.L., Patterson B.K., Garcia P., Spetz A.L., Landay A., Andersson J. Proinflammatory and type 1 cytokine expression in cervical mucosa during HIV-1 and human papillomavirus infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007. May 1;45 (1): 9-19.
12. Iljazović E., Ljuca D., Sahimasić A., Avdić S. Efficacy in treatment of cervical HRHPV infection by combination of beta interferon, and herbal therapy in woman with different cervical lesions. Bosn J Basic Med Sci. 2006, Nov; 6 (4): 79-84.
13. Herdman M.T., Pett M.R., Roberts I., Alazawi W.O., Teschendorff A.E., Zhang X.Y., Stanley M.A., Coleman N. Interferon-beta treatment of cervical keratinocytes naturally infected with human papillomavirus 16 episomes promotes rapid reduction in episome numbers and emergence of latent integrants. Carcinogenesis. 2006 Nov; 27 (11): 2341-53.
14. Frega A., Stentella P., De Ioris A., Piazze J.J., Fambrini M., Marchionni M., Cosmi E.V. Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. Cancer Lett. 2003 Jul, 10; 196 (2): 127-34.
15. Stanley M. Chapter 17: Genital human papillomavirus infections—current and prospective therapies. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003; (31): 117-24.
16. Verguts J., Bronselaer B., Donders G., Arbyn M., Van Eldere J., Drijkoningen M., Poppe W. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. BJOG. 2006 Nov; 113 (11): 1303-7.
17. Mojana G., Carinelli S., Borroni R., Buonaguidi A., Luzzo A., Milesi M. The diagnosis and therapy of HPV-associated genital lesions: the role of systemic beta-interferon treatment Minerva Ginecol. 1995 Jan-Feb; 47 (1-2): 31-7. Italian.
18. Cortés J.R., Arratia J., Martínez R., Gómez L. Extensive condyloma acuminata of the penis successfully treated with 5% imiquimod cream. Actas Urol Esp. 2007 Mar; 31 (3): 276-8. Spanish.
19. Russomano F., Reis A., Camargo M. et al. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections without CIN. Systemic review. San Paulo Mtd J // Rev Paul Med. – 2000. – Vol. 118, N 4. – p. 109-115.
20. Melnikov J. / Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. Obstet Gynecol 1998 – 92: 727-35.
21. Snoeck R. Papillomavirus and treatment. Antivir rec 2006; 71 (2-3); 181.
22. World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Geneva: WHO 2006.
23. Чистова А.В. и др. Применение Виферона в комплексном лечении хронических вирусных гепатитов у детей. Сб. Рефератов, 1993, с. 51-53.
24. Дубенский В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Слюсарь Н.Н. Эффективность иммунокоррекции цитокинами при лечении папилломавирусной инфекции // ЖМЭИ. – 2001. – N 5. – с. 54-58.
25. Сухих Г.Т., Матвеева Н.К., Аполихина И.А. и др. Показатели иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Акуш. и гинекол. – 2002. – N 2 – с. 20-25.
26. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и гипоксанты в акушерстве. С-П, 2001.
27. Щерлювотова О.Н., Максанина Е.В. и др. Особенности интерферонового статуса при генитальных инфекциях. Вопросы вирусологии. 2001, с. 2, 36-40.
28. Bornstein Jacob M.D. et al. Recombinant human interferon-β for condylomata acuminata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of intralesional therapy. International Journal of STD & AIDS 1997; 8: 614 – 621.
29. Tanweer A. Syed (MD PhD) and Oliver Abbas Ahmadpour (MD). Human leukocyte derived interferon-α in a hydrophilic gel for the treatment of intravaginal warts in women: a placebo-controlled, double-blind study. International Journal of STD & AIDS 1998; 9: 769-772.
30. Сидоренко Елена. Методы математической обработки в психологии, 2000, с.158.
31. Chakalova G., Ganchev G. Local administration of interferon-alpha in cases of cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection. J BUON. 2004 Oct-Dec; 9 (4): 399-402.
32. Sikorski M., Zrubek H. Long-term follow-up of patients treated with recombinant human interferon gamma for cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2003 Aug; 82 (2):179-85.
33. Wright TC Jr., Massad L.S., Dunton C.J., Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D.; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol. 2007 Oct; 197 (4): 346-55.
34. Wright Jr. T.C., Massad L.S., Dunton C.J., Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D. Consensus guidelines for management of women with CIN and AIS. Am J Obstet Gynecol 2007; 197 (4): 340-5.